

616.075  
SYA

n

@.1

**RHABDOMYOSARCOMA**  
**BEBERAPA FAKTOR YANG MEMPENGARUHI**  
**PROGNOSIS**



Oleh

Dr. IRWAN SYAFRIL

NIP. 140 161 649

No.CHS 4485

BAGIAN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN UNDIP/SMF BEDAH

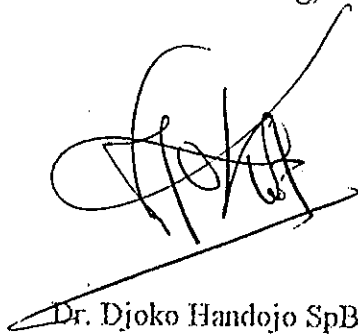
RS. DOKTER KARIADI SEMARANG

1998

TULISAN INI TELAH SELESAI DIPERIKSA DAN DIKOREKSI

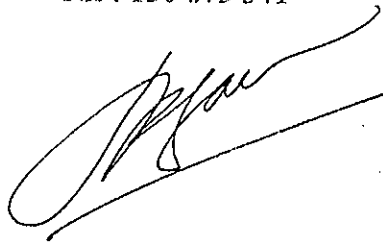
Semarang, April 1998

Pembimbing,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Djoko Handojo', written over a horizontal line.

Dr. Djoko Handojo SpBOnk

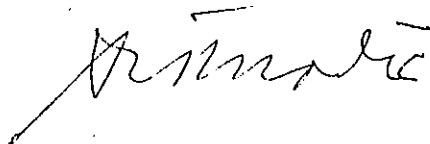
NIP. 130 675 341

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'H. A. Faik Heyder', written over a horizontal line.

DR. Dr. H. A. Faik Heyder SpBTV

NIP. 130 529 446

Menyetujui Ketua Program Studi Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Semarang

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sidharta Darsojono', written over a horizontal line.

Dr. Sidharta Darsojono, SpBU

NIP. 130 757 421

## KATA PENGANTAR

Tulisan akhir dengan judul BEBERAPA FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PROGNOSIS RHABDOMYOSARCOMA merupakan syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Tanpa bantuan dan dorongan dari para guru, teman dan keluarga, penulis yakin tulisan akhir ini tidak akan pernah terwujud. Oleh karena itu, perkenankanlah penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tulus kepada :

- Prof.Dr.H.Heyder bin Heyder (Alm), guru besar Ilmu Bedah dan sesepuh kami yang selalu memberi nasehat, menanamkan rasa tanggung jawab dengan penuh kebijaksanaan yang sangat berguna bagi penulis sebagai bekal dalam menghadapi tugas yang akan datang.
- Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah menerima dan memberi kesempatan serta fasilitas kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Ilmu Bedah.
- Direktur RSUP. Dr. Kariadi Semarang beserta staf, yang telah memberikan kesempatan, fasilitas dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.
- Dr.H.Abdul Wahab FICS, SpBO, Ketua Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Kepala SMF Bedah RSUP.Dr. Kariadi Semarang, atas segala jerih payah dalam mendidik, membimbing dan menanamkan rasa disiplin yang tinggi serta atas segala kesempatan, fasilitas dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.
- Dr.Sidharta Darsojono, SpBU, Ketua Program Studi Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, atas segala petunjuk dan bimbingan selama penulis menjalani pendidikan.
- Dr.R.Saleh Mangunsudirdjo FICS, SpBO, yang telah menerima, mendidik, membimbing dan menanamkan rasa tanggung jawab dengan penuh kebijaksanaan yang sangat bermanfaat bagi penulis sebagai bekal dalam menghadapi tugas yang akan datang.

- Dr.Djoko Handojo SpBOnk, DR.Dr.H.A.Faik Heyder SpBTV, yang telah memberikan bimbingan, petunjuk dan koreksi dalam penyelesaian tulisan akhir ini.
- Para guru Ilmu Bedah yang penulis hormati yaitu : Dr. Rudi Yuwana SpBU, Dr.H.Rifki Muslim SpBU, Dr. Sidharta Darsojono SpBU, Dr.Ardy Santosa SpBU, Dr.F.Sutoko SpBD, Dr.Karsono Mertowidjojo SpBP, DR.Dr.H.A.Faik Heyder SpBTV, Dr.Andy Maleachi, SpBD, Dr.Darsito SpBD, Prof.DR.Dr.I.Riwanto SpBD, Dr.Johnny Syoeib, SpBD, Dr.M.Mulyono SpBD, Dr.R.Saleh Mangunsudirdjo, FICS, SpBO, Dr.H. Abdul Wahab FICS, SpBO, Dr.Bambang Sutedja, FICS, SpBO, Dr.Yulianto Suwardi SpBA, Dr.Djoko Handojo, SpBOnk, Dr.H.Subianto, SpBOnk, Dr.Artisto Putro SpBOnk, Dr.H.Amanullah, SpBS, Dr.Gumadi K, SpBS, DR. Dr. Zaenal Muttaqien SpBS, Dr. Ery Andar, SpBS; atas segala curahan ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama penulis menjalani pendidikan.
- Paramedis dan semua pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tulisan akhir ini.
- Istri dan anak-anak tersayang serta segenap keluarga yang dengan tabah dan sabar mendampingi, memberikan dorongan dan semangat serta pengorbanan, selama penulis menjalani pendidikan.
- Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah membantu dalam penyelesaian tulisan akhir ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan balasan yang sesuai dengan amal bakti dan kebaikan beliau semua.

Amien.

Semarang, April 1998

Penulis



## DAFTAR ISI

JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	vi
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1. Latar belakang masalah .....	1
2. Perumusan masalah .....	2
3. Tujuan dan manfaat penelitian .....	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	3
BAB III. KERANGKA TEORI .....	11
BAB IV. HIPOTESIS PENELITIAN.....	12
BAB V. BAHAN DAN CARA PENELITIAN .....	13
1. Desain penelitian .....	13
2. Subyek penelitian .....	13
3. Identifikasi variabel .....	13
4. Alur penelitian .....	14
5. Cara penelitian .....	14
6. Analisa data .....	15
BAB VI. HASIL PENELITIAN .....	16
BAB VII. PEMBAHASAN .....	19
BAB VIII. KESIMPULAN .....	22
BAB IX. SARAN.....	24
DAFTAR PUSTAKA .....	25

## DAFTAR TABEL :

1. Tabel I. Angka bertahan hidup overall.....	16
2. Tabel II. Hubungan stadium dengan angka bertahan hidup 5 tahun.....	16
3. Tabel III. Hubungan subtype tumor dengan angka bertahan hidup 5 tahun.....	17
4. Tabel IV. Hubungan antara lokasi tumor dengan angka bertahan hidup 5 tahun.....	17
5. Tabel V. Hubungan antara tindakan pengobatan dengan angka bertahan hidup 5 tahun.....	18

# BAB I

## PENDAHULUAN

### LATAR BELAKANG MASALAH

Prognosis rhabdomyosarcoma secara dramatis membaik selama 3 dekade terakhir. Sebelum tahun 1960 prognosinya sangat buruk, sedikit sekali pasien yang selamat dari kematian walaupun telah dilakukan operasi yang radikal (Enzinger, dan Weiss; 1983). Dilaporkan dari 147 kasus 90 % meninggal dalam periode 5 tahun (Eterline, 1965), dalam seri penelitian lainnya mengenai rhabdomyosarcoma dilaporkan angka kematian selama 5 tahun sebesar 98 % (Enzinger dan Shiraki; 1969)

Mason dan Soule (1965) mendapatkan angka kematian 5 tahun rhabdomyosarcoma sebesar 88 %, sedangkan Dito & Batsakis (1962) mendapatkan survival rata-rata 16 bulan pada pasien dengan rhabdomyosarcoma kepala dan leher.

Sejak awal dekade tahun 60-an terjadi perbaikan mencolok prognosis setelah dilakukan pengobatan kombinasi berupa pengangkatan tumor secara operatif, radioterapi dan chemoterapi multiagent (Kilman, dkk 1973)

Stadium penyakit pada saat diagnosis merupakan faktor terpenting untuk meramalkan perjalanan penyakit dan keberhasilan pengobatan. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS, 1984) dalam beberapa laporan menyatakan bahwa prognosis tumor stadium I dan II umumnya baik, dengan lebih dari 80% survival, namun kurang menguntungkan pada tumor stadium III dan IV.

Tampaknya tidak didapatkan hubungan yang berarti dengan type histologis tumor, namun Neyfeld dan Olney (1979) serta Ransom (1977) mendapatkan subtype alveolar rhabdomyosarcoma memberikan respons yang kurang memuaskan terhadap pengobatan. UICC (Union Internationale Controle Cancer) menyatakan prognosis lama bertahan hidup 5 tahun penderita dengan subtype pleomorphic sebesar 29 %, subtype embryonal 8 % dan daya bertahan hidup 4 tahun subtype alveolar 8 % (Enzinger, 1969)

Turosian (1988), menyatakan tempat tumor primer mempengaruhi prognosis rhabdomyosarcoma. Tumor pada retroperitoneal dan viscera cenderung sering bermetastasis sehingga memperburuk prognosis, sedangkan tumor pada kepala dan leher serta ekstremitas lebih jarang bermetastasis.



Green dan Jaffe (1978) mendapatkan survival penderita dengan tumor vagina setelah tindakan pembedahan saja adalah 40 persen, dan pada rhabdomyosarcoma buli / prostat 73 persen. Hasil ini lebih baik dari pada yang didapatkan setelah pembedahan rhabdomyosarcoma yang mengenai tempat lainnya.

UICC (1982) mendapatkan angka bertahan hidup 3 tahun sebesar 10 % pada penderita yang hanya dilakukan tindakan operasi saja, 20-35 % pada penderita yang menjalani eksisi dan radioterapi serta 60 % untuk yang mendapatkan khemoterapi intensif.

Penelitian IRS-I yaitu kombinasi operasi, radioterapi dan khemoterapi, mendapatkan hasil survival 81 persen pasien dengan rekurens dalam 2 tahun pada hampir semua kasus (1983)

Pada penelitian IRS-II (Hays, 1982 dan Raney, 1983) yang lebih menekankan pengobatan dengan kombinasi khemoterapi didapatkan survival rate sebesar 80 persen.

Collin, dkk (1988) menyatakan bahwa penderita berumur lebih dari 53 tahun dan tumor yang terasa nyeri prognosisnya lebih jelek.

## RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut dicoba untuk disusun rumusan masalah sbb :

1. Apakah subtype menentukan prognosis?,
2. Apakah stadium penyakit menentukan prognosis?,
3. Apakah lokasi tumor ini menentukan prognosis?, dan
4. Apakah pengobatan yang dilakukan menentukan prognosis rhabdomyosarcoma?

## TUJUAN PENELITIAN

1. Untuk mengetahui angka ketahanan hidup penderita rhabdomyosarcoma yang dirawat di RSDK.
2. Untuk mengetahui apakah faktor-faktor subtype, stadium penyakit, lokasi tumor dan jenis tindakan berpengaruh terhadap prognosis rhabdomyosarcoma.

## MANFAAT PENELITIAN

1. Dengan mengetahui faktor faktor yang mempengaruhi prognosis penyakit akan dapat dilakukan tindakan yang optimal dalam pengelolaan penderita.
2. Menyediakan data mengenai rhabdomyosarcoma di RSDK terutama tentang insidensi dan faktor faktor yang mempengaruhi prognosis.

## BAB II

### TINJAUAN KEPUSTAKAAN

#### INSIDENSI<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

Rhabdomyosarcoma adalah keganasan yang berasal dari jaringan mesenchim embryonal yang tidak mengalami diferensiasi dan muncul pada otot serat lintang. Tumor ini adalah jenis sarcoma tersering pada jaringan lunak, dan sekitar 50 persen dari semua sarcoma pada bayi dan anak.

Tumor ini 5-15 persen dari semua tumor ganas padat, dan 4-8 persen dari semua keganasan yang mengenai anak di bawah usia 15 tahun. Tujuh puluh persen kasus ditemukan sebelum berumur 10 tahun puncak kejadian umur 6 tahun.

Rhabdomyosarcoma dapat timbul pada semua bagian tubuh yang mengandung mesenchim embryonal, baik yang mengandung jaringan otot serat lintang ataupun tidak.

Lokasi ditemukannya tumor yaitu kepala dan leher (50 %), traktus urogenitalis sekitar 20 % dan pada ekstremitas serta badan 25 %.

Rhabdomyosarcoma berkembang cepat dan menginvasi jaringan sekitarnya. Tumor biasanya tidak berkapsul dan bersifat infiltratif, sehingga sering sulit untuk melakukan eksisi total.

Penyebaran adalah melalui aliran limfatik regional dan hematogen. Bila telah terjadi metastasis, tumor akan didapatkan pada 3/4 bagian tubuh dalam 6 bulan setelah diagnosa, dan lebih dari 80 persen dalam 1 tahun. (Heyn, 1974).

#### PATOLOGI<sup>1,2,3,4,5,8,9,10,13,14,32</sup>

Pada pemeriksaan umum rhabdomyosarcoma cenderung bernodul dan keras. Saat operasi sering seakan-akan berbatas tegas, dimana sebenarnya sudah menginfiltrasi jaringan sekitarnya.

Umumnya sarcoma ini bentuknya tidak khas kecuali jenis butryoides yang terlihat seperti sekelompok anggur dan cenderung muncul diorgan yang berongga seperti buli atau vagina.

Klasifikasi histologis dibuat berdasarkan diferensiasi mesenchim yang ditemukan di waktu pemeriksaan.

#### 1. Embryonal :

Merupakan jenis paling sering yaitu dua pertiga rhabdomyosarcoma dan 50-60 persen dari semua rhabdomyosarcoma anak. Jenis ini biasanya lunak atau padat. Sering mengenai daerah kepala, mata, leher, nasopharynx, telinga tengah, retroperitoneum, ductus biliaris, traktus urogenital dan extremitas. Umumnya pada anak-anak kurang dari 5 tahun, laki-laki lebih banyak dari wanita.

Mikroskopis tampak seperti sel otot fetus pada umur 7-10 minggu terdiri dari sel sel tumor bulat dan spindle berukuran kecil hingga sedang, dengan banyak sitoplasma yang asidofilik. Pada sekitar 30 persen sel tumor terlihat garis-garis melintang.

#### 2. Alveolar :

Sering ditemukan pada usia 10-20 tahun, lebih banyak mengenai extremitas atau badan daripada traktus urinarius, dan lebih sering menyebar ke kelenjer getah bening. Jenis ini merupakan subtype yang terbanyak kedua yaitu 18 persen.<sup>8,9</sup>

Secara histologis jenis ini mirip dengan otot serat lintang janin pada 10-21 minggu, terdiri dari sel bulat atau poligonal atau oval membentuk pita atau rongga dengan sitoplasma sedikit. Garis-garis melintang jarang terlihat.

#### 3. Pleomorphic :

Bentuk ini hanya 1 persen dari semua kasus anak, biasanya ditemukan pada dewasa. Sebagaimana bentuk alveolar, lebih sering didapatkan pada extremitas dan badan daripada traktus urinarius.

Bentuk histologis bervariasi, dari bentuk raket dan sel bulat besar dengan inti raksasa atau multipel, hingga sel pipih dengan inti multipel yang berdempetan. Type ini lebih mudah dikenali karena adanya serat-serat lintang.

#### 4. Botryoid :

Sarcoma ini cenderung tumbuh pada organ berongga seperti buli, vagina, dengan bentuk polipoid, berbenjol-benjol warna putih dan berbatas tegas. Tempat lain yang dikenali adalah hidung, telinga, nasopharynx.

Type ini mirip dengan type embryonal kecuali sel-sel yang tersusun lebih jarang dan tidak teratur. Frekwensi type ini adalah 7 persen.<sup>9</sup>

#### 5. Mixed type :

Type ini merupakan 10-20 persen kasus dan merupakan jenis undifferentiated karena tidak dapat dimasukkan ke salah satu type diatas. Secara histologis terdiri dari sel bulat kecil primitif dan separuhnya mirip dengan Ewing's sarcoma dari tulang, perbedaannya terutama karena berasal dari jaringan lunak.

#### MANIFESTASI KLINIS<sup>1,2,3,4,5,6,7,15,17</sup>

Rhabdomyosarcoma dapat muncul di seluruh tubuh yang mengandung otot lurik atau derivat mesenchim, namun terutama muncul pada tiga regio;

1. kepala dan leher
2. traktus genitourinarius dan retroperitoneal
3. anggota tubuh atas dan bawah.

Keluhan dan tanda rhabdomyosarcoma tergantung kepada lokasi dan ukuran tumor.

Rhabdomyosarcoma kepala dan leher.

Sering mengenai mata, rongga hidung dan nasopharynx. Bila mengenai mata dapat berupa massa yang membesar tanpa rasa sakit pada orbita bagian atas dan bagian dalam yang menyebabkan penonjolan bola mata ke arah bawah dan ke arah temporal, sehingga penglihatan menjadi kabur, dan diplopia. Bisa terjadi pendesakan ke kelopak mata sehingga terjadi edema kelopak mata ptosis dan ulcerasi.

Rhabdomyosarcoma rongga hidung dan nasopharynx.

Pada stadium awal dapat seperti pembesaran kelenjar atau infeksi yang tidak bisa disembuhkan dengan pengobatan konvensional. Gejala yang ditimbulkan dapat berupa kesulitan bernafas atau menelan, suara serak dan bila massa makin membesar dapat meluas memenuhi rongga hidung dan berdarah.

Rhabdomyosarcoma traktus genitourinarius dan retroperitoneal.

Organ yang sering dikenai adalah; paratesticular, retroperitoneal, prostat, dan buli. Jenis terbesar adalah embryonal (95%) dan alveolar (5%), sama halnya dengan yang mengenai kepala dan leher.

Rhabdomyosarcoma paratesticular, sering ditemukan pada remaja, dengan gejala massa yang keras, unilateral, muncul dalam beberapa minggu atau bulan dan biasanya berlokasi pada pool atas testis, sering didapatkan pembesaran kelenjar limfe retroperitoneal atau paraaorta.

Rhabdomyosarcoma buli merupakan kejadian tersering pada anak di bawah 10 tahun. Berasal dari mukosa atau submukosa dinding posterior buli, leher buli atau trigonum. Khas tumor ini tumbuh ke arah lumen buli seperti buah anggur, berlendir, multinodul atau polipoid. Sering menyebabkan gangguan miksi, retensi, dan dapat menimbulkan inkontinesia dan hematuria.

Tumor type butryoides bisa prolaps melalui urethra atau terlihat di vagina. Tumor pada pelvis dapat menimbulkan gejala bila massa tumor menekan rectum atau traktus urinarius.

Rhabdomyosarcoma anggota gerak.

Sering menyerang lengan bawah, tangan dan kaki. Jenis alveolar lebih banyak dari embryonal dan pleomorphic. Gejala yang timbul adalah berupa massa yang tumbuh cepat tanpa rasa nyeri.

#### DIAGNOSIS<sup>3,4,5,6,7,12,15,16,17,27</sup>

Diagnosis sebagai sarkoma jaringan lunak ditegakkan setelah pemeriksaan fisik dan radiologis. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan massa tumor dengan letak yang dalam, infiltrasi ke jaringan sekitar, hipervaskularisasi perabaan hangat dan metastase regional / jauh.

Tumor ini dapat mengalami penyebaran baik hematogen maupun limfatik, sehingga perlu upaya yang cermat untuk menetapkan adanya metastasis untuk penentuan stadium penyakit.

Pemeriksaan radiologis yang perlu adalah foto thoraks dan foto tulang untuk melihat adanya metastasis ke paru dan infiltrasi ke tulang. Intravenous urogram dibuat bila tumor mengenai traktus urinarius.

Pemeriksaan lainnya yaitu ultrasonografi, CT-scan. Dengan memasukkan air ke dalam buli atau rectum akan menghasilkan gambaran ultrasound yang lebih baik. Bila tumor mellihatkan gambaran butryoid maka dengan pemeriksaan ini diagnosa akan lebih mudah ditentukan.

Diagnosis histologis ditegakkan setelah biopsi terbuka, dengan endoscopic biopsy, kadang kadang diperlukan suprapubic biopsy dengan jarum type Vim-Silverman, ataupun laparotomi.

Untuk menentukan staging bila perlu dilakukan biopsi kelenjar getah bening.

Metastasis jauh dapat diketahui dengan foto thorax dan CT-scan, sedangkan bone scan dan bone marrow aspiration atau biopsi dilakukan untuk mengetahui penyebaran ke tulang.

## STAGING<sup>2,3,4,5,6,7,10</sup>

IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) membuat staging berdasarkan resektabilitas tumor dan kelenjer limfe sebagai berikut :

### Group I :

Lesi terlokalisir dan dapat diangkat secara komplit, kelenjar getah bening tidak terkena.

- A. Lesi terbatas pada otot atau organ asal.
- B. Lesi mengenai jaringan yang berdekatan dengan infiltrasi keluar otot atau organ asal.

Pada group ini yang ditekankan adalah pengangkatan secara komplit dengan konfirmasi mikroskopis.

### Group II :

- A. Lesi terlokalisir dan dapat diangkat, tapi ada sisa secara mikroskopis, tidak ada kelenjer regional yang terkena.
- B. Lesi regional atau mengenai kelenjar getah bening regional, dapat diangkat komplit dan mikroskopis tak ada sisa.
- C. Lesi regional dan mengenai kelenjer getah bening, dapat diangkat tapi mikroskopis didapatkan residu.

### Group III :

Biopsi atau pengangkatan tidak komplit, nyata terdapat sisa lesi.

### Group IV :

Lesi dengan metastasis jauh.

Masalah pada pembagian group secara IRS ini adalah karena staging tergantung kepada type pembedahan yang dilakukan, sehingga keadaan patologis yang sama dapat menjadi group yang berbeda.

#### Klasifikasi Klinis TNM dari UICC

T1 tumor terbatas pada organ atau jaringan asal.

a. < 5cm

b. > 5cm

T2 tumor mengenai organ atau jaringan terdekat.

a. < 5cm

b. > 5cm

No tidak mengenai kelenjar getah bening

N1 mengenai kelenjar getah bening

Mo Tidak ada metastasis jauh

M1 ada metastasis jauh

#### Klasifikasi histopatologis pasca bedah TNM

pTo tidak didapatkan tumor pada pemeriksaan histologis

pT1 terbatas pada organ asal. Eksisi komplit, batas sayatan bebas tumor

pT2 invasi keluar organ, eksisi komplit

pT3 invasi keluar organ, eksisi inkomplit.

a. sisa mikroskopis

b. sisa makroskopis

c. unresektabel

pNo kelenjar getah bening tidak terkena

pN1 kelenjar getah bening sudah terkena

pMo tidak ada metastasis jauh

pM1 ada metastasis jauh

#### PENGELOLAAN<sup>1,5,6,7,8,9,12,15,16,17,18,20,21,22,23,24,25,26,27,28,30,32</sup>

Pengobatan pertama yang dilakukan adalah eksisi tumor primer. Pembedahan sangat efektif untuk menghilangkan massa tumor yang terlokalisir bila dapat dilakukan tanpa menimbulkan defek yang berarti. Seringkali diperlukan eksisi radikal, yang pada rhabdomyosarcoma urogenital dapat berupa eksenterasi.

Survival penderita dengan tumor vagina setelah tindakan pembedahan saja adalah 40 persen, dan pada rhabdomyosarcoma buli / prostat 73 persen.

Prognosa rhabdomyosarcoma buli / prostat lebih baik dari rhabdomyosarcoma vagina karena tumor ini lebih cepat menimbulkan keluhan sehingga kemungkinan untuk menyebar menjadi lebih kecil (Green dan Jaffe, 1973)

Pada banyak kasus dilakukan biopsi, dan reseksi dikerjakan bila tumor mengecil setelah pemberian radioterapi dan chemoterapi.

Pengobatan tambahan dengan radioterapi dimulai tahun 1950 dan dilaporkan oleh Stobbe dan Dargeon. Kadang kadang diperlukan penyinaran dengan dosis tinggi hingga 4500 Rad. (Edland, 1965 ; Sagerman, 1972).

Radioterapi biasanya dilakukan setelah pembedahan untuk menghabiskan sisa tumor, makroskopis ataupun mikroskopis.

Single-khemoterapi pada rhabdomyosarcoma mulanya digunakan untuk pengobatan metastasis. Obat-obat yang efektif adalah; vincristin, actinomycin D, cyclophosphamide, mitomycin C, doxorubicin, imidazole carboxamide, cisplatin, dan eptoposide (Bann, dkk. 1981 ; Green dan Jaffe, 1978), belakangan ini obat obat di atas digunakan secara kombinasi dalam bermacam macam protokol.

Pinkel dan Pickren, (1961) menyarankan kombinasi pembedahan, radioterapi pasca bedah dan khemoterapi profilaktik. Heyn, dkk (1974) mengkonfirmasi suksesnya cara ini, mereka melakukan radioterapi post operatif, dengan atau tanpa Actinomycin D yang diberikan selamataahun. Dari 28 pasien, 24 orang (85,8 persen) terbebas dari relaps selama 2 tahun bila diberikan actinomycin D, dibandingkan dengan 7 dari 15 kasus (47 persen) tanpa pemberian actinomycin D. Hasil ini menunjukkan perlunya pemberian khemoterapi kombinasi pada semua anak dengan rhabdomyosarcoma.

Penelitian IRS-I yaitu kombinasi operasi, radioterapi dan khemoterapi, mendapatkan hasil survival 81 persen pasien dengan rekurens dalam 2 tahun pada hampir semua kasus (kecuali 2 dari 62 pasien).

Setelah khemoterapi dan radioterapi terbukti efektif pada rhabdomyosarcoma, maka pengobatan lebih ditekankan pada khemoterapi dan radioterapi untuk menghindari tindakan eksenterasi pembedahan.



Penelitian dari IRS-II, (Hays,dkk.1982; Raney,dkk. 1983) menyatakan bahwa tindakan bedah dibatasi hanya untuk biopsi tumor.

Selanjutnya diberikan khemoterapi regimen VAC setiap 4 minggu (pulse-VAC), setelah 8 minggu dilakukan evaluasi klinis dan radiologis.

Bila didapatkan respons komplit atau parsial, khemoterapi dilanjutkan sampai minggu ke 16, dilanjutkan dengan evaluasi ulang dan pembedahan eksplorasi untuk menentukan adanya sisa tumor. Bila secara mikroskopis didapatkan sisa tumor penderita diberi radioterapi, dan khemoterapi diteruskan hingga 2 tahun.

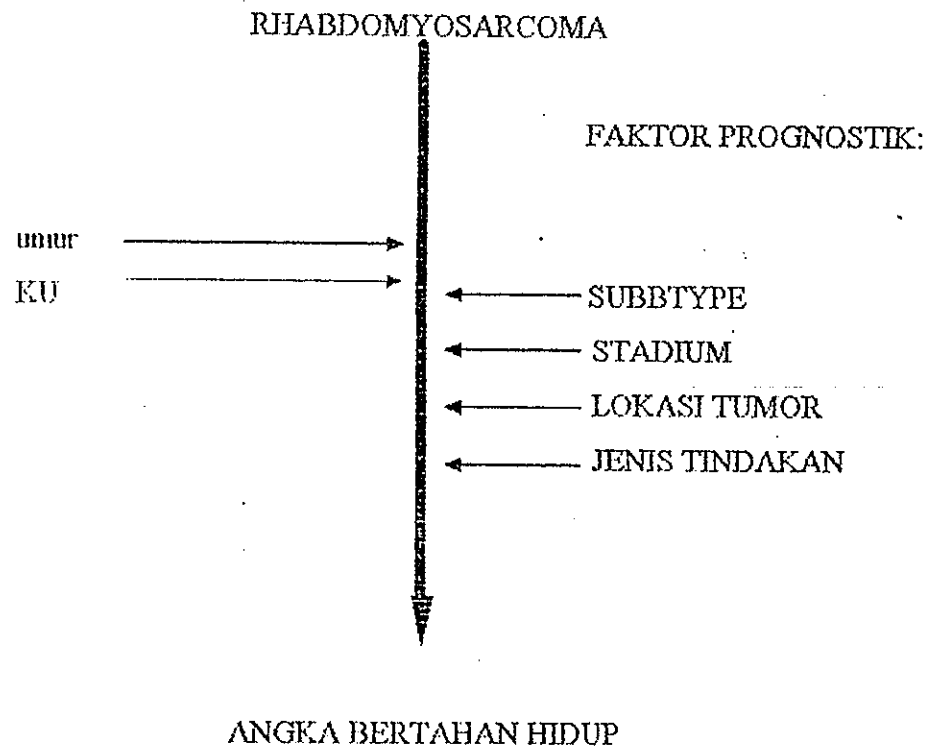
Dengan cara ini operasi radikal atau eksenterasi awal dapat dihindari hingga 3 tahun.

Survival rate keseluruhan IRS-II ini adalah 80 persen.

Pengobatan optimal terhadap penyakit ini hingga kini belum dapat ditetapkan. Voute dan Vos (1977) menyatakan perlunya chemoterapi yang lebih intensif. Pemberian radioterapi dengan dosis 4000 hingga 5500 Rad. diperlukan untuk menekan insiden dari rekurensi. (Teffl, 1981).

### BAB III

#### KERANGKA TEORI



## BAB IV

### HIPOTESIS

1. Jenis subtype rhabdomyosarcoma menentukan prognosis.

Subtype alveolar mempunyai prognosis paling buruk, diikuti oleh subtype embryonal dan pleiomorfik .

2. Stadium penyakit menentukan prognosis.

Stadium I prognosisnya lebih baik daripada stadium II, stadium II lebih baik daripada stadium III, stadium III lebih baik daripada stadium IV.

3. Lokasi tumor menentukan prognosis.

Tumor pada badan mempunyai prognosis paling buruk, diikuti oleh tumor dikepala dan leher . Tumor pada ekstremitas mempunyai prognosis yang relatif paling baik.

4. Jenis tindakan yang dikerjakan menentukan prognosis.

Tindakan kombinasi; operasi + radioterapi + khemoterapi mempunyai prognosis paling baik, diikuti oleh operasi + khemoterapi ; operasi + radioterapi ; dan operasi saja.

## CARA PENELITIAN

### Desain Penelitian

Merupakan penelitian observational "follow-up study" yang bersifat study prognostik.

Subjek penelitian.

Subjek penelitian adalah penderita rhabdomyosarcoma yang dirawat di bagian bedah RSUDK selama periode Januari 1992 hingga Desember 1996.

Kriteria Inklusi.

Penderita yang bersedia dimasukkan dalam penelitian dan menanda tangani surat persetujuan.

Kriteria Eksklusi.

- a. Penderita dengan keadaan umum jelek
- b. Penderita yang menolak dimasukkan ke dalam penelitian ini.
- c. Penderita berumur 80 tahun atau lebih
- d. Penderita yang meninggal karena operative mortality.

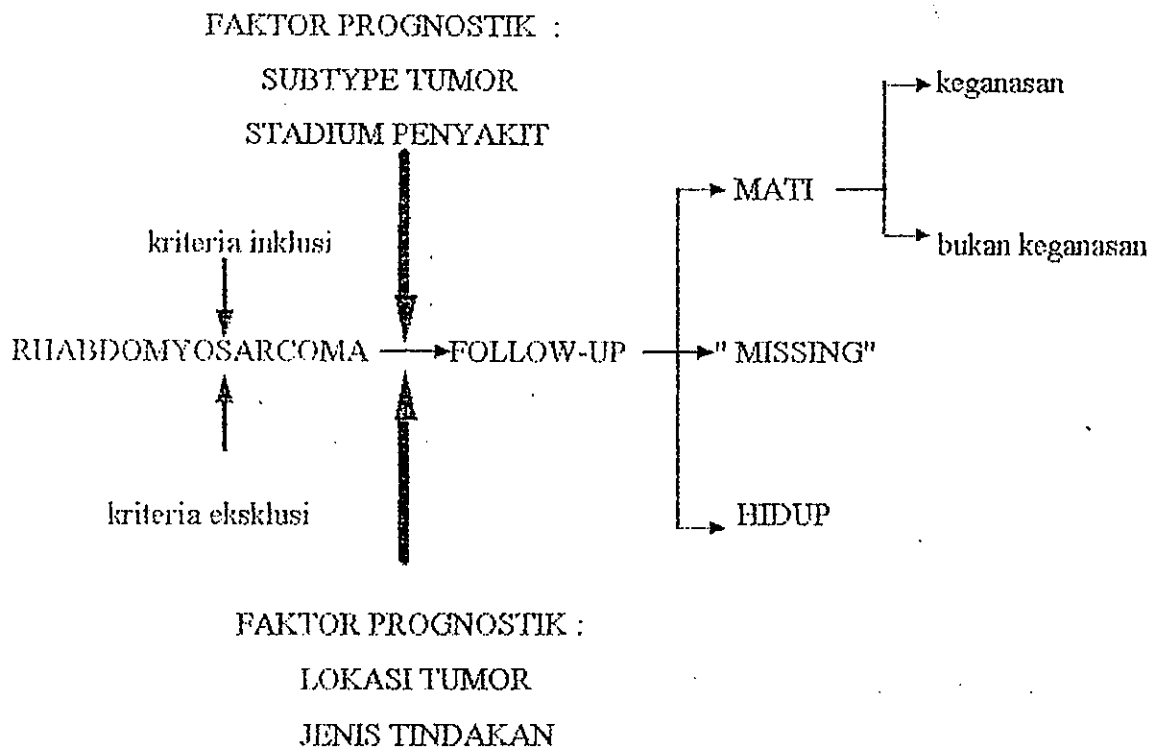
### Operasionalisasi Variabel

*Variabel tergantung* : Keadaan hidup atau mati penderita dihitung dalam bulan.

*Variabel bebas* :

1. Subtype tumor : 1. pleomorphic 2. embryonal 3. alveolar 4. mixed, data berskala nominal.
2. Stadium penyakit : Stadium I, Stadium II, Stadium III, Stadium IV, berskala ordinal.
3. Lokasi tumor : 1. extremitas 2. kepala dan leher 3. badan. Data berskala ordinal
4. Jenis tindakan: 1. operasi
  2. operasi + radioterapi
  3. operasi + khemoterapi
  4. operasi + radioterapi + khemoterapi
  5. tidak ada tindakanData berskala ordinal

## ALUR PENELITIAN



### CARA PENGAMBILAN DATA

1. Penelitian didasarkan pada data sekunder yang diambil secara retrospektif dari catatan medik penderita rhabdomyosarcoma yang dirawat dibagian bedah RSDK dari Januari 1992 hingga Desember 1996.
2. Semua penderita dicatat mengenai faktor-faktor prognosis yang akan diteliti.
3. Penderita yang tidak datang kontrol dipanggil melalui surat disertai kwesioner yang harus diisi untuk selanjutnya di follow-up. Bila tidak datang kontrol dapat mengirimkan kembali kwesioner yang telah diisi.

Penderita dinyatakan lolos dari pengamatan bila tidak kontrol dan tidak mengirimkan kembali kwesioner.

## PENGOLAHAN DAN ANALISA DATA

1. Angka bertahan hidup dihitung dengan "life table method" menurut Cutler and Ederer.
2. Perbedaan angka bertahan hidup di antara kelompok dengan dan tanpa faktor prognostik secara univariat diuji dengan Mantel Cox dan Breslow Test dan multivariat dengan Global Chi-square Test.
3. Tingkat kemaknaan yang bisa diterima adalah  $p < 0,05$  yang diuji dengan Chi-square Test.

## BAB VI HASIL PENELITIAN

Didapatkan 36 kasus rhabdomyosarcoma pada periode Januari 1992 hingga Desember 1996. Periode follow up adalah 1 Januari 1997 - 31 Desember 1997 dan pada periode tersebut didapatkan 10 kasus datang untuk kontrol di poliklinik, dengan 4 kasus masih hidup dan 6 meninggal. Pada 26 kasus dikirim surat, 12 membalas dan 14 tidak. Dari 12 kasus yang membalas surat ternyata 3 pasien masih hidup dan 9 meninggal, sedang dari 14 kasus yang tidak membalas, setelah ditelusuri didapatkan 4 kasus 'withdrawal' dan 10 kasus 'missing'.

Dari penelitian didapatkan 7 kasus hidup dari 26 yang dianalisa, dan dengan 'life table method' dari Cuttler dan Ederer dihitung angka bertahan hidup 5 tahun (ABH-5) kasar, keseluruhan penderita (Tabel-1).

Tabel 1. Angka bertahan hidup 5 tahun overall.

Kasus	Hidup	Mati	Censored	ABH-5
26	7	15	4	37 %

Pada Tabel 2. yang mencerminkan hubungan antara stadium penyakit dengan angka bertahan hidup 5 tahun, tampak bahwa 2 kasus datang dengan stadium I (8 %); 18 kasus stadium II (69 %); dan 6 kasus stadium III (23 %); dan tidak ada kasus dengan stadium IV. ABH-5 untuk stadium I adalah 50 %; untuk stadium II 33 %; dan stadium III 33 %

Tabel 2. Hubungan stadium dengan Angka bertahan hidup 5 tahun.

Stadium	Kasus	Hidup	Mati	ABH-5	p
I	2	1	1	50 %	0,5152* 0,0548**
II	18	6	12	33 %	
III	6	2	4	33 %	
IV	0	0	0	0	

\* Generalized savage (Mantel-Cox)    \*\*Generalized Wilcoxon (Breslow)

Pada Tabel 3. Terlihat jenis-jenis subtype tumor dan hubungannya dengan ABH-5. Didapatkan 2 subtype pleiomorfik dengan ABH-5 : 50 %, subtype alveolar 4 kasus dengan ABH-5 : 50 % , dan 19 kasus subtype embryonal dengan ABH-5 : 31 %, dan 1 kasus subtype campuran (mixed) dengan ABH-5 : 0 %.

Tabel 3. Hubungan subtype tumor dengan Angka bertahan hidup 5 tahun.

Subtype	Kasus	Hidup	Mati	ABH-5	p
Pleiomorfik	2	1	1	50 %	0,5953*
Alveolar	4	2	2	50 %	
Embryonal	19	6	13	31 %	0,5068**
Mixed	1	0	1	0	

\*Generalized savage (Mantel-Cox) \*\*Generalized Wilcoxon (Breslow)

Lokasi tumor terbanyak yaitu di kepala dan leher sebanyak 13 kasus dengan ABH-5 : 33,4 %, pada ekstremitas 6 kasus dengan ABH-5 : 66,7 %, serta 7 kasus dengan lokasi tumor dibadan dengan ABH-5 : 0 %. ( Tabel 4 ).

Tabel 4. Hubungan lokasi tumor dengan Angka bertahan hidup 5 tahun.

Subtype	Kasus	Hidup	Mati	ABH-5	p
Ekstremitas	6	4	2	66,7 %	0,0051*
Kepala & leher	13	5	8	33,4 %	
Badan	7	0	7	0	0,0410**

\*Generalized savage (Mantel-Cox) \*\*Generalized Wilcoxon (Breslow)

Tindakan yang dilakukan terhadap penderita adalah : 1 kasus dengan tindakan operasi yaitu 'radical wide excision' dengan ABH-5 : 100 %, 4 kasus dengan tindakan 'radical wide excision' yang diteruskan dengan radioterapi dengan ABH-5 : 25 %, pada 9 kasus dilakukan biopsi dan chemoterapi dengan ABH-5 : 66,7 %.



Pada 3 kasus dilakukan biopsi + radioterapi + khemoterapi, dengan ABH-5 : 66,7 %, sedang pada 9 kasus baru dilakukan biopsi , dengan ABH-5 : 0 %. ( Tabel 5. )

Tabel 5. Hubungan tindakan pengobatan dengan Angka bertalian hidup 5 tahun.

Tindakan	Kasus	Hidup	Mati	ABH-5	p
Operasi	1	0	1	100 %	0,0124* 0,1413**
Op.+ radioterapi	4	1	3	25 %	
Op + khemoterapi	9	6	3	66,7 %	
Op.+radio+khemo	3	2	1	66,7 %	
Tidak ada	9	0	9	0	

\*Generalized savage (Mantel-Cox)    \*\*Generalized Wilcoxon (Breslow)

## BAB VII

### PEMBAHASAN

Dari beberapa tulisan para ahli diketahui bahwa prognosis tumor ini ditentukan oleh banyak faktor; antara lain stadium penyakit, lokasi, jenis subtype, pengobatan yang diberikan dan lain-lain. Pada 26 kasus rhabdomyosarcoma yang diteliti didapatkan angka bertahan hidup 5 tahun secara keseluruhan adalah 37 %, ini merupakan resultant dari banyak faktor yang ikut menentukan prognosis penyakit penderita.

UICC menyebutkan bahwa angka bertahan hidup overall penyakit ini sebesar 40 %, peneliti lain mendapatkan hasil yang bervariasi dari 8 % hingga sekitar 80 %.

Hubungan antara stadium penyakit dengan angka bertahan hidup 5 tahun adalah makin dini stadium penyakit maka prognosisnya akan semakin baik

Pada penelitian ini terdapat 2 kasus stadium I : 1 kasus meninggal dan 1 hidup ( 50 % ), 18 kasus stadium II dengan 6 kasus hidup ( 33 % ), dan 6 kasus stadium III dengan 2 kasus hidup ( 33 % ).

Maurer;dkk (1987), pada penelitian terhadap 273 kasus mendapatkan angka bertahan hidup 3 tahun pasien dengan stadium I : 95 %, stadium II : 90 %, stadium III : 75 % dan stadium IV : 47 %. Sedangkan Suit, dkk (1987); mendapatkan angka bertahan hidup penderita dengan stadium I sebesar 86 % dan pada penderita stadium III : 17 %.

Pada penelitian disini kasus dengan stadium I hanya 2 orang, stadium II : 18 kasus, dan stadium III : 6 kasus, sedangkan stadium IV tidak ada. Tampak adanya kecenderungan bahwa prognosis penderita dengan stadium I adalah paling baik, diikuti oleh stadium II, stadium III, dan stadium IV, walaupun pada uji statistik didapatkan hasil yang tidak bermakna (Mantel-Cox test  $p=0,5152$  dan Breslow test  $p=0,5848$ )

Hubungan antara subtype tumor dengan angka bertahan hidup terlihat pada tabel 3 : Subtype pleiomorfik 4 kasus dengan ABH-5 : 50 %, subtype alveolar 4 kasus dengan ABH-5 : 50 %, subtype embryonal 19 kasus dengan ABH-5 : 31 %, dan mixed type 1 kasus dengan ABH-5 : 0 %. Hasil uji statistik  $p=0,5953$  (Mantel-Cox) dan  $p=0,5068$  (Breslow)

Enzinger (1969), yang melakukan penelitian terhadap beberapa subtype tumor mendapatkan ABH-5 subtype pleiomorfik : 29 %, ABH-5 subtype embryonal : 8 %, ABH-5 subtype alveolar : 8 %. Subtype dengan prognosis yang relatif baik adalah pleiomorfik, diikuti oleh subtype embryonal dan alveolar.

Ransom (1977) ; Neyfeld dan Olney (1979) yang juga melakukan penelitian terhadap subtype rhabdomyosarcoma menyatakan bahwa subtype alveolar prognosisnya paling jelek karena responsnya terhadap pengobatan sangat sedikit.

Hasil penelitian disini mendapatkan prognosis paling jelek pada subtype embryonal (19 kasus) dengan ABH-5 sebesar 31 %, sedangkan subtype pleiomorfik (4 kasus) dan alveolar (4 kasus) sama mempunyai ABH-5 : 50 %.

Pada tabel 4 : terlihat hubungan antara lokasi tumor dengan angka bertahan hidup-5 tahun. Dalam penelitian ini didapatkan ; tumor pada ekstremitas sebanyak 6 kasus dengan ABH-5 : 66,7 %, tumor pada kepala dan leher 13 kasus dengan ABH-5 : 33,4 %, dan tumor pada badan sebanyak 7 kasus dengan ABH-5 : 0 %. Uji statistik menunjukkan hasil yang bermakna dengan  $p=0,0051$  (Mantel-Cox) dan  $p=0,0410$  (Breslow).

Suit,dkk (1987) ; mendapatkan angka rekurens pada tumor dibadan sebesar 33 % sedangkan tumor pada ekstremitas hanya 5 %. Tampaknya tumor pada badan mempunyai prognosis paling jelek karena pengaruh lokasi tumor disini, akan lebih cepat bermetastasis ke organ organ vital yang dapat memperpendek angka bertahan hidup, sebaliknya tumor pada ekstremitas relatif lebih lambat bermetastasis sehingga angka bertahan hidup pasien relatif lebih lama.

Faktor lokasi tumor juga berpengaruh terhadap tindakan operasi yang dilakukan; operasi yang radikal pada tumor dibadan serta kepala dan leher lebih sulit dan banyak menimbulkan komplikasi dibandingkan dengan tumor pada ekstremitas.

Hubungan antara tindakan yang dilakukan dengan angka bertahan hidup tampak pada tabel 5 . Pada 1 kasus yang dilakukan 'radical wide excision ' ternyata penderita masih hidup, pada 4 kasus yang dilakukan 'radical wide excision ' dengan radioterapi post operatif didapatkan ABH-5 : 25 %. 9 kasus yang setelah dibiopsi diberikan chemoterapi didapat ABH-5 sebesar 66,7 %, sedangkan pada 3 kasus yang setelah dibiopsi mendapat radioterapi dan chemoterapi mempunyai ABH-5 : 66,7 %.

Pada 9 kasus yang belum dilakukan tindakan, semuanya meninggal (ABH-5 : 0 %). Dari hasil uji statistik didapatkan  $p=0,0124$  (Mantel-Cox) dan  $p=0,1413$  (Breslow).

UICC, (1987); mendapatkan angka bertahan hidup 3 tahun penderita, setelah dilakukan tindakan operasi adalah sebesar 10 % ; setelah tindakan operasi dan radioterapi menjadi 20-35 % ; sedangkan dengan pemberian chemoterapi menjadi sekitar 60 %.

IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study); yang menggunakan terapi kombinasi : operasi, radioterapi dan chemoterapi mendapatkan hasil sekitar 80 %.

## BAB VIII

### KESIMPULAN

Banyak faktor yang mengambil peranan dalam menentukan prognosis rhabdomyosarcoma. Diantara faktor-faktor tersebut maka beberapa diantaranya yaitu ; subtype, stadium, lokasi tumor, dan tindakan yang dilakukan.

Subtype embryonal pada penelitian ini tampaknya mempunyai prognosis paling jelek, diikuti oleh subtype alveolar bersama subtype pleiomorfik, walaupun dari uji statistik diperoleh hasil yang tidak bermakna. Hasil yang didapat penulis lain adalah prognosis subtype alveolar yang paling jelek, dan yang relatif paling baik adalah subtype pleiomorfik.

Stadium penyakit terlihat mempengaruhi prognosis ; stadium I prognosisnya paling baik, diikuti oleh stadium II, dan stadium III. Peneliti lain juga menyimpulkan bahwa stadium tumor berpengaruh terhadap prognosis penyakit ini.

Tidak didapatkan kasus dengan stadium IV pada penelitian ini, dan hasil uji statistik tidak bermakna.

Dari analisa lokasi tumor ternyata tumor yang berlokasi pada ekstremitas mempunyai prognosis yang relatif paling baik, diikuti oleh tumor pada kepala dan leher, sedangkan tumor pada badan prognosisnya paling jelek. Pada beberapa penelitian terdahulu didapatkan hasil yang sama. Uji statistik pada penelitian ini mendapatkan hasil yang bermakna.

Tindakan yang dilakukan : tampak bahwa : biopsi dan pemakaian khemoterapi ; ataupun kombinasi operasi dengan radioterapi serta khemoterapi, mempunyai kecenderungan memperpanjang angka bertahan hidup 5 tahun penderita masing masing menjadi 66,7 %. Tindakan operasi diikuti radioterapi hanya memberikan ABH-5 : 25 % sedangkan tindakan operasi saja dalam penelitian ini hanya terdapat 1 kasus. Dari hasil uji statistik didapatkan hasil yang bermakna.

radioterapi, mendapatkan hasil yang sedikit lebih baik; sedangkan pemberian chemoterapi, dalam bentuk terapi kombinasi bersama operasi dan radioterapi, ataupun kombinasi bersama operasi menunjukkan hasil yang relatif paling baik.

Kesimpulan sementara yang didapat adalah ; jenis subtype tumor; stadium penyakit; lokasi tumor; dan tindakan pengobatan yang dilakukan mempengaruhi prognosis rhabdomyosarcoma.

Hasil uji statistik pengaruh jenis subtype tumor dan stadium penyakit tidak bermakna, sedangkan hasil uji statistik pengaruh lokasi tumor dan tindakan yang dilakukan diperoleh hasil yang bermakna.

## BAB IX

### SARAN

Dalam penelitian ini jumlah kasus yang didapatkan pada beberapa jenis subtype rhabdomyosarcoma jumlahnya masih sedikit, demikian pula jumlah kasus untuk berbagai stadium, lokasi tumor dan tindakan yang dikerjakan, sehingga sulit untuk menggambarkan hubungan pengaruhnya terhadap prognosis tumor ini.

Untuk mendapatkan hasil penelitian dan kesimpulan yang lebih baik, maka disarankan penelitian ini dilanjutkan untuk menambah jumlah kasus yang diteliti.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Batsakis JG.: Tumors of the Head and Neck, Clinical and Pathological Considerations. Williams & Wilkins Company, Baltimore. 1976: 203-12
2. Anwar M, Ranli M, Poetiray EDC.: Rhabdomyosarcoma. Onkologi dan Head & Neck Surgery. FKUI, 1982: 275-8
3. Boyd W.: Textbook of Pathology, seventh edition. Lea & Febiger 1961 : 238-45 : 1311.
4. Filston HC.: Pediatric Surgery. Sabiston's Textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 13th. edition. WB.Saunders Company, 1986 : 1287-8.
5. Pizzo PA, Horowitz ME, Poplack DG, et al : Solid Tumor of Childhood, in DeVita's Cancer Principles Practice of Oncology 3rd edition. JB.Lippincott Company.1989 : 1647-54.
6. Snyder HM, D'Angio GJ, Evans AE, et al : Pediatric Oncology. Campbell's Urology, sixth edition. WB.Saunders. 1982 : 1997-2014.
7. UICC : Manual of Adult and Paediatric Medical Oncology. Springer-Verlag. Berlin, 1987 : 326-34.
8. Singer S, Corson JM, Gonin R, : Prognostic Factors Predictive of Survival and local Recurrence for Extremity Soft Tissue Sarcoma. Annals of Surgery. 1993; 219(2) 165-173.
9. Dillon PW, Whalen TV, Azizkhan RG, et al: Neonatal soft tissue sarcoma : the influence of pathology on treatment and survival. Journal of Pediatric Surgery 1995 : 30(7): 1038-41.
10. Pappo AS : Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcoma in childhood. Current Opinions in Oncology 1995: 7(4): 361-6.
11. Suit H : Regaud lecture, Granada 1994. Tumors of the connective and supporting tissues. Radiotherapy, Oncology 1995: 34(2): 93-104.
12. Wijnaendts LC, van der Linden JC, van Unnik AJ, et al: Histopathological classification of childhood rhabdomyosarcoma : relationship with clinical parameters and prognosis. Human Pathology 1994: 25: 900-7.

DAFTAR PUSTAKA - 2301



13. Wijnaendts LC, van der Linden JC, van Unnik AJ, et al : Histopathological features and grading in rhabdomyosarcoma of childhood. *Histopathology* 1994; 24: 303-9.
14. Sercarz JA, Mark RJ, Nasri S, et al : Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1995; 31(1) 15-22.
15. Calendar TA, Weber RS, Janjan N, et al : Rhabdomyosarcoma of the nose and paranasal sinuses in adult and children. *Otolaryngology, Head and Neck Surgery* 1995; 112(2) : 252-7.
16. Hamilton CR, Pinkerton R, Horwich A: The Management of paratesticular rhabdomyosarcoma. *Clinical Radiology* 1989; 40(3): 314-7.
17. Collin CF, Friedrich C, Godbold J, : Prognostic Factors for local recurrence and Survival in Patients with Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Seminars in Surgical Oncology* 1988 :4 30-37.
18. Hui KS, Green LE, Schmidt WA: Primary Cardiac Rhabdomyosarcoma: Definition of a rare entity. *Am.J.Cardiovascular Pathology*. 1988 2(1) :19-29.
19. Fujimoto T : Current status in treatment of childhood cancer. *Gan, To, Kagaku, Ryoho* 1995; 22(10): 1295-301.
20. Lerner SP, Hayani A, O'Holaren P, et al : The role of surgery in management of pediatric pelvic rhabdomyosarcoma. *Journal of Urology* 1995; 154(2): 540-5.
21. Christ W, Gehan EA, Ragab AH, et al: The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13(3) : 610-30.
22. Regine WF, Fontanesi J, Kumar P, et al : Local tumor control in rhabdomyosarcoma following low dose irradiation: comparison of group II and select group III patient. *International Journal of Radiology Oncology, Biology and Physiology* 1995 : 31(3) : 485-91.
23. Atra A, Ward AC, Aitken K, et al: Conservative surgery in multimodal therapy for pelvic rhabdomyosarcoma in children. *British Journal of Cancer* 1994; 70 (5) : 1004-8
24. Heij HA, Vos A, Kraker J, et al : Urogenital Rhabdomyosarcoma in Children , Is a Conservative Surgery Justified ? *The Journal of Urology*, 1993; 150 : 165-168,
25. Littman P, Krisch RE, Galvin JM : Radiation Therapy. A Clinical Manual of Urology. *Appleton-Century-Crofts*. 1987: 376-8

26. Ramli M, dan Albar ZA : Aspek Khemoterapi pada Soft Tissue Sarcoma. Sidang Ilmiah PIT VII / Mukhtar PERABOI. Denpasar November-1991.
27. Turosian MH, Friedrich C, Goldbold J, et al : Initial Characteristic and Prognostic Factors in patient with and without metastatic disease. Seminars in Surgical Oncology 1988 4:13-9.
28. Scaradavou A, Heller G, Sklar CA, et al : Second malignant neoplasma in long term survivors of childhood rhabdomyosarcoma. Cancer 1995; 76(10): 1860-7.
29. Darwis I: Faktor Prognostik pada Sarkoma Jaringan Lunak. PIT IKABI VII. Yogyakarta, Juli 1991.
30. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al : The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 1993; 71: 1904-22.